

PREPARATOMTALE (SPC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning med konserveringsmiddel

Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning uten konserveringsmiddel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 22,26 mg dorzolamidhydroklorid tilsvarende 20 mg dorzolamid og 6,83 mg timololmaleat tilsvarende 5 mg timolol.

Hjelpestoff: Oppløsning med konserveringsmiddel (flaske) inneholder benzalkoniumklorid 0,075 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Klar, fargeløs til nesten fargeløs, lett viskøs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Indisert for behandling av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når monoterapi med topikal betablokker ikke er tilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen er 1 dråpe Cosopt i (konjunktivalsekken til) det angrepne øyet (øynene) 2 ganger daglig.

Hvis andre øyedråper brukes samtidig, bør Cosopt og det andre preparatet administreres med minst 10 minutters mellomrom.

Pasientene bør instrueres i å vaske hendene før bruk og unngå berøring av øyet eller områdene rundt øyet med avdryingsspissen.

Pasientene bør informeres om at hvis øyedråpene håndteres feil, kan de bli kontaminert med alminnelige bakterier som er kjent for å forårsake øyeinfeksjoner. Alvorlig skade på øyet og påfølgende tap av synet kan bli resultatet hvis kontaminerte oppløsninger blir brukt.

Cosopt med konserveringsmiddel:

Pasientene bør få informasjon om korrekt bruk av flaskene.

Bruksanvisning for OCUMETER Plus flasken

1. Før øyedråpene brukes første gang må man forsikre seg om at forseglingsremsen på forsiden av flasken er ubrutt. Et mellomrom mellom flasken og hetten er normalt for uåpnede flasker.
2. Dra av forseglingsremsen for å bryte forseglingen.
3. For å åpne flasken, skrus hetten av ved å dreie den i den retningen pilene øverst på hetten viser. Ikke trekk hetten opp og vekk fra flasken. Det vil føre til at flasken ikke fungerer som den skal.
4. Bøy hodet bakover og trekk nedre øyelokk ned slik at det dannes en "lomme" mellom øyelokket og øyet.

5. Snu flasken og press lett med tommelen eller pekefingeren på "trykkområdet" på flasken inntil en dråpe drypper inn i øyet, som forskrevet av legen. **IKKE BERØR ØYET ELLER ØYELOKKET MED AVDRYPPNINGSSPISSEN.**
6. Hvis det er vanskelig å få dryppet etter første gangs åpning av flasken, settes hetten tilbake på flasken igjen og skrues til (ikke skru for hardt). Deretter fjernes hetten igjen ved å skru den i motsatt retning slik som pilene øverst på hetten viser.
7. Gjenta punkt 4 og 5 for det andre øyet hvis forskrevet av legen.
8. Sett hetten på flasken og skru den tett til slik at den berører flasken. Pilen på venstre side av hetten skal stå rett over pilen på venstre side av etiketten på flasken for å sikre at flasken lukkes godt. Ikke skru for hardt, det kan skade flasken og hetten.
9. Flasken er designet for å gi en dråpe. Hullet i tuppen må derfor IKKE forstørres.
10. Det vil være noe Cosopt igjen i flasken etter at alle dosene er brukt. Dette er normalt, siden det med hensikt er tilsatt en ekstra mengde Cosopt i flasken. Du vil få full mengde som legen har forskrevet. Ikke forsøk å fjerne den ekstra væsken fra flasken.

Cosopt uten konserveringsmiddel:

Cosopt uten konserveringsmiddel er en steril oppløsning som ikke inneholder konserveringsmiddel. Oppløsningen fra en enkelt endosebeholder skal brukes umiddelbart etter at den er åpnet for å dryppe i det/de affiserte øyet/øynene. Fordi sterilitet ikke kan opprettholdes etter at endosebeholderen er åpnet, skal restene kastes rett etter bruk.

Bruksanvisning for endosebeholder:

1. Åpne aluminiumsposen som inneholder 15 endosebeholdere. Det er 3 sett med 5 endosebeholdere i aluminiumsposen.
2. Vask hendene først og dra deretter løs en endosebeholder og vri av toppen.
3. Bøy hodet bakover og trekk nedre øyelokk ned slik at det dannes en "lomme" mellom øyelokket og øyet.
4. Drypp en dråpe i det/de affiserte øyet/øynene som forskrevet av legen. En endosebeholder inneholder nok oppløsning for begge øynene.
5. Kast den brukte endosebeholderen etter bruk, selv om det er oppløsning igjen.
6. Oppbevar de resterende endosebeholderne i aluminiumsposen. De må benyttes innen 15 dager etter at aluminiumsposen er åpnet.

Bruk hos barn

Effekt hos barn er ikke undersøkt.

Sikkerhet hos barn under 2 år er ikke undersøkt. (For informasjon vedrørende sikkerhet hos barn ≥ 2 og < 6 år, se pkt. 5.1)

4.3 Kontraindikasjoner

Cosopt er kontraindisert hos pasienter med:

- reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- sinusbradykardi, AV-blokk grad II eller III, ukontrollert hjertesvikt, kardiogent sjokk
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hyperkloremisk acidose
- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor et eller flere av hjelpestoffene

Dette er basert på de enkelte komponentene og er ikke unikt for kombinasjonen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulære/respiratoriske reaksjoner

Som for andre øyedråper, kan dette preparatet absorberes systemisk. Timolol er en betablokker.

Derfor kan samme type bivirkninger som ses ved systemisk bruk av betablokkere også oppstå ved lokal bruk, inkludert forverring av Prinzmetal angina, forverring av alvorlig perifer og sentral sirkulatorisk forstyrrelse og hypotensjon.

På grunn av innhold av timololmaleat bør hjertesvikt være adekvat kontrollert før behandling med Cosopt startes. Hos pasienter med alvorlig hjertesykdom i anamnesen skal tegn på hjertesvikt observeres og pulsen kontrolleres.

Respiratoriske og kardiaale reaksjoner, inkludert død på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma og i sjeldne tilfeller død assosiert med hjertesvikt, er rapportert etter administrering av timololmaleat.

Leverinsuffisiens

Cosopt er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og bør derfor anvendes med forsiktighet hos disse pasientene.

Immunologi og overfølsomhet

Som andre øyedråper, kan Cosopt absorberes systemisk. Dorzolamid inneholder en sulfonamidgruppe, som også finnes i sulfonamider. Samme typer bivirkninger som ses ved systemisk administrasjon av sulfonamider, kan derfor oppstå ved lokal bruk. Dette gjelder også alvorlige reaksjoner som Stevens Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Seponer behandlingen, hvis tegn på alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet oppstår.

Lokale bivirkninger i øynene, tilsvarende de som er observert med dorzolamidhydroklorid øyedråper, er observert ved bruk av Cosopt. Hvis slike reaksjoner oppstår, bør seponering av behandlingen overveies.

Pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, kan bli mer sensitive overfor gjentatt tilfeldig diagnostisk eller terapeutisk belastning med disse allergenene, når de blir behandlet med betablokkere. Det er mulig at disse pasientene ikke vil respondere på vanlige adrenalindose som brukes ved anafylaktiske reaksjoner.

Samtidig behandling

Følgende samtidig behandling anbefales ikke:
dorzolamid og orale karboanhydrasehemmere
topikale beta-adrenerge blokkerende midler

Seponering av behandling

Som for systemiske betablokkere, bør behandling seponeres gradvis dersom seponering av timolol øyedråper er nødvendig hos pasienter med koronar hjertesykdom.

Tilleggseffekt av betablokkade

Behandling med betablokkere kan maskere visse symptomer på hypoglykemi hos pasienter med diabetes mellitus eller hypoglykemi.

Behandling med betablokkere kan maskere visse symptomer på hypertyreoidisme. Brå seponering av betablokkeren kan føre til forverring av symptomene.

Behandling med betablokkere kan forverre symptomer på myastenia gravis.

Tilleggseffekt av karboanhydrasehemmere

Behandling med karboanhydrasehemmere er forbundet med urolitiasis som et resultat av syrebaseforstyrrelser, spesielt hos pasienter med renal calculi i anamnesen. Det er ikke observert syrebaseforstyrrelser med Cosopt, men enkelte tilfeller av urolitiasis er rapportert. Fordi Cosopt inneholder en lokal karboanhydrasehemmer som absorberes systemisk, kan pasienter med renal calculi i anamnesen ha økt risiko for urolitiasis ved bruk av Cosopt.

Andre

Pasienter med akutt åpenvinklet glaukom krever behandling utover okulære hypotensive midler. Cosopt har ikke vært undersøkt hos pasienter med akutt åpenvinklet glaukom.

Korneaødem og irreversibel korneaskade er rapportert hos pasienter som fra før har kroniske korneadefekter og/eller har foretatt intraokulær kirurgi ved bruk av dorzolamid. Forsiktighet bør utvises ved lokal bruk av dorzolamid hos slike pasienter.

Tilfeller av koroidal avløsning samtidig med okulær hypotoni er rapportert etter grå stær-operasjoner når midler som hemmer kammervannsproduksjonen er gitt.

Som ved bruk av andre anti-glaukommidler er det hos noen pasienter rapportert redusert respons på timololmaleat ved langtidsbehandling av øynene. I kliniske studier med 164 pasienter som ble fulgt i minst tre år, så man imidlertid ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig intraokulært trykk etter initial stabilisering.

Kontaktlinsebruk

Cosopt med konserveringsmiddel inneholder konserveringsmidlet benzalkoniumklorid som kan forårsake irritasjon i øyet. Kontaktlinser må fjernes før drypping, og ikke gjeninnsettes før etter tidligst 15 minutter. Benzalkoniumklorid kan gi misfarging av kontaktlinser.

Cosopt uten konserveringsmiddel er ikke undersøkt hos pasienter som bruker kontaktlinser.

Bruk hos barn

Se pkt. 5.1.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke interaksjonsstudier med andre legemidler er ikke utført med Cosopt.

I kliniske studier ble Cosopt brukt samtidig med følgende systemiske legemidler uten tegn på uønskede interaksjoner: ACE-hemmere, kalsiumantagonister, diuretika, ikke-steroid antiinflammatoriske midler inkludert acetylsalisylsyre, og hormoner (f.eks. østrogen, insulin, tyroksin).

Muligheten for additive effekter og utvikling av hypotensjon og/eller utpreget bradykardi er imidlertid tilstede når timololmaleat øyedråper gis sammen med perorale kalsiumantagonister, katekolamintappende legemidler eller betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika, narkotiske stoffer og monoaminoksydase (MAO) hemmere.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. nedsatt hjertefrekvens, depresjon) har vært rapportert under kombinasjonsbehandling med CYP2D6 hemmere (f.eks. kinidin, SSRI) og timolol.

Selv om Cosopt alene har ingen eller liten effekt på pupillstørrelsen, har bruk av timololmaleat øyedråper sammen med adrenalin ført til noen rapporter av mydriasis.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika.

Orale betablokkere kan forverre tilbakefalls-hypertensjon som kan oppstå ved seponering av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Cosopt bør ikke brukes ved graviditet.

Dorzolamid

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk under graviditet. Hos kaniner har dorzolamid teratogen effekt ved doser som er toksiske for morydret (se pkt. 5.3).

Timolol

Velkontrollerte epidemiologiske studier med systemiske betablokkere indikerer ingen teratogene effekter, men det er sett noen farmakologiske effekter som bradykardi hos fosteret og det nyfødte barnet. Hvis Cosopt brukes frem til fødselen bør den nyfødte følges nøye opp de første dagene.

Amning

Det er ukjent om dorzolamid går over i morsmelk. Dorzolamid gitt til diegivende rotter har gitt redusert vektøkning hos avkommet. Timolol går over i morsmelk. Hvis behandling med Cosopt er nødvendig, er amning ikke anbefalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mulige bivirkninger, slik som tåkesyn, kan påvirke evnen til å kjøre bil og/eller bruke maskiner hos noen pasienter.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier har det ikke blitt rapportert spesifikke bivirkninger for Cosopt. Bivirkninger har vært begrenset til de som tidligere er rapportert for dorzolamidhydroklorid og/eller timololmaleat.

I kliniske studier ble 1035 pasienter behandlet med Cosopt (med konserveringsmiddel). Omtrent 2,4 % av alle pasientene avbrøt behandlingen med Cosopt på grunn av lokale okulære bivirkninger; omtrent 1,2 % av alle pasientene avbrøt på grunn av lokale bivirkninger som tyder på allergi eller overfølsomhet (slik som øyelokksbetennelse og konjunktivitt).

I en sammenlignende dobbelblind studie med gjentatt dosering har Cosopt uten konserveringsmiddel vist seg å ha lignende bivirkninger som Cosopt med konserveringsmiddel.

Følgende bivirkninger er rapportert for Cosopt eller et av virkestoffene enten i kliniske studier eller etter markedsføring:

[Svært vanlige: ($\geq 1/10$), Vanlige: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige: ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne: ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)]

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Timololmaleat øyedråper:

Sjeldne: systemisk lupus erythematosus

Nevrologiske sykdommer:

Dorzolamidhydroklorid øyedråper:

Vanlige: hodepine*

Sjeldne: svimmelhet*, parestesier*

Timololmaleat øyedråper:

Vanlige: hodepine*

Mindre vanlige: svimmelhet*, depresjon*

Sjeldne: søvnløshet*, mareritt*, hukommelsestap, parestesier*, økning i tegn og symptomer, på myasthenia gravis, nedsatt libido*, cerebrovaskulær hendelse*

Øyesykdommer:

Cosopt:

Svært vanlige: svie og brennende følelse

Vanlige: konjunktival injeksjon, tåkesyn, korneal erosjon, okulær kløe, tåreflod

Dorzolamidhydroklorid øyedråper:

Vanlige: øyelokkinflammasjon*, øyelokkirritasjon*

Mindre vanlige: iridosyklitt*

Sjeldne: irritasjon med rødhet*, smerte*, belegg på øyelokkene*, forbigående nærsynthet (forsvant ved seponering)*, korneaødem*, okulær hypotoni*, koroidal avløsning etter grå stær-operasjon*

Timololmaleat øyedråper:

Vanlige: tegn og symptomer på okulær irritasjon inkludert blefaritt*, keratitt*, nedsatt korneal sensitivitet*, tørre øyne*

Mindre vanlige: synsforstyrrelser inkludert refraksjonsendringer (i noen tilfeller pga. seponering av miotika)*

Sjeldne: ptose, dobbeltsyn, koroidal avløsning (etter grå stær-operasjon)*

Sykdommer i øre og labyrint:

Timololmaleat øyedråper:

Sjeldne: tinnitus*

Hjerte/karsykdommer:

Timololmaleat øyedråper:

Mindre vanlige: bradykardi*, synkope*

Sjeldne: hypotensjon*, bryst smerter*, hjertebank *, ødem*, arytmi*, kongestiv hjertesvikt*, hjerteblokk*, hjertestans*, cerebral ischemi, klaudikasjon, Raynaud's fenomen*, kalde hender og føtter*

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Cosopt:

Vanlige: sinusitt

Sjeldne: kortpustethet, respirasjonsstans, rhinitt

Dorzolamidhydroklorid øyedråper:

Sjeldne: epistaksis*

Timololmaleat øyedråper:

Mindre vanlige: dyspne*

Sjeldne: bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med tidligere bronkospastisk sykdom)*, hoste*

Gastrointestinale sykdommer:

Cosopt:

Svært vanlige: smaksforandringer

Dorzolamidhydroklorid øyedråper:

Vanlige: kvalme*

Sjeldne: irritasjon i halsen, munntørrehet*

Timololmaleat øyedråper:

Mindre vanlige: kvalme*, dyspepsi*

Sjeldne: diaré, munntørrehet*

Hud- og underhudssykdommer:

Cosopt:

Sjeldne: kontaktdermatitt, Steven-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse

Dorzolamidhydroklorid øyedråper:

Sjeldne: utslett*

Timololmaleat øyedråper:

Sjeldne: hårfall*, psoriasislignende utslett eller forverring av psoriasis*

Sykdommer i nyre og urinveier:

Cosopt:

Mindre vanlige: urolitiasis

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Timololmaleat øyedråper:

Sjeldne: Peyronies sykdom*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Cosopt:

Sjeldne: tegn og symptomer på systemisk allergisk reaksjon, inkludert angioødem, urtikaria, pruritus, utslett, anafylaksi, sjelden bronkospasme

Dorzolamidhydroklorid øyedråper:

Vanlige: asteni/tretthet*

Timololmaleat øyedråper:

Mindre vanlige: asteni/tretthet*

*Disse bivirkningene ble også sett for Cosopt (med konserveringsmiddel) etter markedsføring.

Laboratorieresultater:

Cosopt (med konserveringsmiddel) er i kliniske studier ikke forbundet med noen klinisk signifikante elektrolyttforstyrrelser.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data fra mennesker med hensyn til overdosering ved uhell eller forsettlig inntak.

Symptomer

Det har vært rapportert om utilsiktet overdose med timololmaleat øyedråper som resulterte i systemisk virkning tilsvarende den som ses ved systemiske beta-adrenerge blokkerende midler, slik som svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans. De mest alminnelige tegn og symptomer ved overdoser med dorzolamid er elektrolytt-forstyrrelser, utvikling av acidose og mulige virkninger på sentralnervesystemet.

Informasjon om human overdose av dorzolamidhydroklorid tatt bevisst eller ved et uhell, er begrenset. Søvnighet er rapportert når dorzolamidhydroklorid er tatt oralt. Ved lokalbehandling er følgende rapportert: kvalme, svimmelhet, hodepine, tretthet, unormale drømmer og dysfagi.

Behandling

Behandlingen bør være symptomatisk og støttende. Serumelektrolyttnivå (særlig kalium) og pH-nivå i blodet bør monitoreres. Undersøkelser har vist at timolol ikke er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika
ATC-kode: S01E D51

Virkningsmekanisme

Cosopt består av to komponenter: dorzolamidhydroklorid og timololmaleat. Hver av de to komponentene nedsetter forhøyet intraokulært trykk ved å redusere kammervæskesekresjonen, men ved forskjellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid er en potent hemmer av human karboanhydrase II. Hemming av karboanhydrase i øyets ciliære prosesser reduserer kammervæskesekresjonen, antagelig ved å nedsette dannelsen av bikarbonationer med etterfølgende reduksjon i natrium og væsketransport. Timololmaleat er en ikke-selektiv adrenerg betablokker. Den eksakte virkemekanismen for timololmaleat med hensyn til reduksjon av intraokulært trykk er foreløpig ikke klarlagt, men en fluoresceinstudie og tonografistudier antyder at hovedeffekten kan relateres til redusert produksjon av kammervann. I noen studier ble imidlertid en svak bedring av avløpet også observert. Kombinasjon av disse to midlene fører til en ytterligere reduksjon av det intraokulære trykket (IOP) sammenlignet med de enkelte komponenter gitt alene.

Etter topikal administrasjon reduserer Cosopt forhøyet intraokulært trykket enten det er forbundet med glaukom eller ikke. Forhøyet intraokulært trykk er en risikofaktor i patogenesen ved optisk nerveskade og tap av synsfelt ved glaukom. Cosopt reduserer det intraokulære trykket uten de sedvanlige miotiske bivirkningene som nattblindhet, akkomodasjonsspasmer og pupillkonstriksjon.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

I kliniske studier med en varighet opp til 15 måneder hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon der kombinasjonsbehandling ble ansett som egnet, ble den IOP-reduserende effekten av Cosopt gitt 2 ganger daglig (morgen og kveld) sammenlignet med individuell og samtidig administrert 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid. Både ubehandlede pasienter og pasienter som var utilstrekkelig kontrollert på timolol monoterapi deltok. De fleste pasientene ble behandlet med topikal betablokker monoterapi før inklusjon i studien. I en analyse av de kombinerte studiene var den IOP-reduserende effekten av Cosopt 2 ganger daglig større enn den ved monoterapi med enten 2 % dorzolamid 3 ganger daglig eller 0,5 % timolol 2 ganger daglig. Den IOP-reduserende virkningen av Cosopt 2 ganger daglig var den samme som ved samtidig behandling med dorzolamid 2 ganger daglig og timolol 2 ganger daglig. Den IOP-reduserende virkningen av Cosopt 2 ganger daglig ble vist ved forskjellige tidspunkter i løpet av dagen, og denne virkningen holdt seg ved langtidsbehandling.

En kontrollert, parallell, dobbelt-blind studie med aktiv behandling av 261 pasienter med forhøyet intraokulært trykk (IOP) ≥ 22 mmHg i det ene eller begge øyet/øynene, viste at Cosopt uten konserveringsmiddel senket IOP med en effekt svarende til effekten av Cosopt. Sikkerhetsprofilen til Cosopt uten konserveringsmiddel tilsvarte den til Cosopt.

Bruk hos barn

Det er gjennomført en 3 måneder lang kontrollert studie med primært mål å dokumentere sikkerheten av 2 % dorzolamidhydroklorid øyedråper hos barn under 6 år. I en åpen fase av studien ble Cosopt gitt til 30 pasienter mellom 2 og 6 år med utilstrekkelig kontrollert IOP ved bruk av dorzolamid eller timolol alene. Effekt hos disse pasientene er ikke fastslått. I denne begrensede pasientgruppen ble administrering av Cosopt 2 ganger daglig generelt godt tolerert. 19 pasienter fullførte behandlingen,

og 11 pasienter avsluttet behandlingen på grunn av kirurgisk inngrep, endring i medikamentell behandling eller andre årsaker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dorzolamidhydroklorid

I motsetning til karboanhydrasehemmere gitt oralt, fører topikal administrering av dorzolamidhydroklorid til at legemidlet virker direkte på øyet ved betydelig lavere doser og gir derfor mindre systemisk eksponering. I kliniske studier resulterte dette i en reduksjon i IOP uten syrebaseforstyrrelser eller endringer i elektrolytt karakteristika, som ses for perorale karboanhydrasehemmere.

Etter topikal administrering, når dorzolamid også systemisk sirkulasjon. For å vurdere potensialet for systemisk karboanhydrasehemming som følge av topikal administrering, ble konsentrasjonen av virkestoff og metabolitter i røde blodlegemer og plasma, samt karboanhydrasehemming i røde blodlegemer målt. Etter vedvarende bruk akkumuleres dorzolamid i røde blodlegemer på grunn av selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave konsentrasjoner av fritt virkestoff i plasma opprettholdes. Morsubstansen omdannes til en enkel N-desetylmethylmetabolitt, som hemmer CA-II i mindre grad enn morsubstansen, men i tillegg hemmer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i røde blodlegemer, hvor den primært bindes til CA-I.

Dorzolamid bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 33 %).

Dorzolamid utskilles primært uforandret i urinen. Metabolitten utskilles også i urinen. Når behandlingen stoppes, skilles dorzolamid ikke-lineært ut av røde blodlegemer, noe som resulterer i et raskt fall i konsentrasjonen av virkestoffet initialt, fulgt av en mer langsom eliminasjonsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid ble gitt oralt for å simulere den maksimale systemiske eksponeringen etter lang tids topikal administrasjon i øyet, ble "steady state" nådd innen 13 uker. Ved "steady state" var det nesten ikke fritt virkestoff eller metabolitt i plasma, og CA hemming i røde blodlegemer var mindre enn det som antas å være nødvendig for å oppnå en farmakologisk effekt på nyrefunksjonen eller respirasjon. Lignende farmakokinetiske resultater ble observert etter vedvarende topikal administrering av dorzolamidhydroklorid. Noen eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance 30-60 ml/min) hadde imidlertid høyere metabolittkonsentrasjoner i røde blodlegemer, men det var ingen relevante forskjeller i karboanhydrasehemming og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger som kunne knyttes direkte til dette funnet.

Timololmaleat

Den systemiske eksponeringen for timolol ble bestemt i en studie hvor plasmakonsentrasjonen av aktiv substans ble målt hos 6 personer etter administrering av 0,5 % timololmaleat øyedråper 2 ganger daglig. Gjennomsnittlig peak plasmakonsentrasjonen var 0,46 ng/ml etter morgendosen og 0,35 ng/ml etter kveldsdosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen for de individuelle komponentene er godt kjent.

Dorzolamid

Hos kaniner som fikk dorzolamid i doser som var toksiske for morydret og forbundet med metabolsk acidose, ble det sett misdannelser i ryggvirvlene hos avkommet.

Timolol

Det er ikke vist noen teratogen effekt i dyrestudier.

Det er heller ikke sett noen okulære bivirkninger hos dyr behandlet topikalt med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat øyedråper eller med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat gitt samtidig. Det ble ikke vist potensiell mutagen effekt i *in vitro* og *in vivo*-studier med hver av komponentene. Derfor forventes det ingen signifikant risiko for human sikkerhet med terapeutiske doser av Cosopt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Med konserveringsmiddel (flaske):

Benzalkoniumklorid
Hydroksyetylcellulose
Mannitol (E421)
Natriumsitrat (E331)
Natriumhydroksid (E524) til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

Uten konserveringsmiddel (endosebeholder):

Hydroksyetylcellulose
Mannitol (E421)
Natriumsitrat (E331)
Natriumhydroksid (E524) til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Flaske:

2 år.

Cosopt bør ikke brukes lenger enn 28 dager etter at flasken er åpnet.

Endosebeholder:

2 år.

Endosebeholdere i åpnet aluminiumpose er holdbare i 15 dager. Kast alle ubrukte endosebeholdere etter disse dagene.

Kast åpnet endosebeholder umiddelbart etter bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flaske:

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar flasken i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Endosebeholder:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Må ikke fryses.

Oppbevares i aluminiumposen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske:

OCUMETER Plus øyedråpeflasken er en gjennomsiktig, high-density polyetylenflaske med forseglet avdryingsspiss, et fleksibelt område på den ene siden som det trykkes på for å få ut en dråpe, og en hette sammensatt av 2 deler. De 2 delene i hetten fungerer slik at det ved første gangs bruk lages et hull i den forseglede avdryingsspissen, så låses de to delene sammen og fungerer som en hette i bruksperioden. Bevis for at flasken ikke har vært åpnet gis ved en forseglingsremse på flaskeetiketten. Flasken inneholder 5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser:

1 x 5 ml (en 5 ml flaske)
3 x 5 ml (tre 5 ml flasker)

Endosebeholder:

0,2 ml i low density polyetylen endosebeholdere i aluminiumspose som inneholder 15 endosebeholdere.

Pakningsstørrelser:

30 x 0,2 ml (2 aluminiumposer med 15 endosebeholdere).
60 x 0,2 ml (4 aluminiumposer med 15 endosebeholdere).
120 x 0,2 ml (8 aluminiumposer med 15 endosebeholdere).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck, Sharp & Dohme B.V.
P.B. 581
2003 P.C. Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Med konserveringsmiddel: 97-4128
Uten konserveringsmiddel: 07-5545

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Med konserveringsmiddel: 02.02.1999 / 02.12.2010
Uten konserveringsmiddel: 07.05.2008

10. OPPDATERINGSDATO

26.09.2011